



### De HPV-zelftest: even betrouwbaar als een HPV-test door de huisarts afgenomen?

#### Referenties

Polman N, Ebisch R, Heideman D, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:229-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0

#### Duiding

Veronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen, Universiteit Antwerpen

Een goed alternatief voor de huidige cervixkankerscreening op basis van een driejaarlijkse Pap-test bij vrouwen tussen 25 en 64 jaar is primaire HPV-screening. Deze aanpak is effectiever dan conventionele cytologie om cervixkanker te voorkomen en kan bovendien het screeningsinterval verlengen tot 5 jaar (1-3). Zoals we eerder in Minerva bespraken, kan men de screeningsgraad van primaire HPV-screening verhogen met een zelftest als alternatief voor een uitstrijkje bij de huisarts (4,5). Een belangrijke voorwaarde is natuurlijk dat deze zelftesten in vergelijking met klassieke uitstrijkjes betrouwbare resultaten opleveren (1).

Om dit te onderzoeken voerde men binnen het Nederlandse nationale baarmoederhalskankerscreeningsprogramma een gerandomiseerde, gecontroleerde **non-inferioriteitsstudie** uit waarbij de accuraatheid van een HPV-zelftest (om CIN2+- of CIN3+-letsels (dus hooggradige afwijkingen en carcinomen) op te sporen) vergeleken werd met een HPV-test, afgenomen door de huisarts (6). Omdat deze afwijkingen relatief zelden voorkomen, hadden de onderzoekers een grote groep deelnemers (>14 000 vrouwen) nodig. Zij werden na informed consent uitgenodigd om ofwel een zelftest per post terug te sturen, ofwel een staal te laten afnemen bij de huisarts. Het gaat hier dus om primaire HPV-screening zonder cytologie. In de zelftest-groep testten 7,4% (569/7 634) en in de huisarts-groep 7,2% (451/6 282) vrouwen positief voor HPV. Er was dus geen significant verschil in HPV-prevalentie (RR 1,04 met 95% BI van 0,92 tot 1,17). Aan de vrouwen met een positieve HPV-zelftest vroeg men om bij de huisarts alsnog een uitstrijkje voor HPV-detectie en cytologie te laten afnemen. Aan de vrouwen met een positieve HPV-test op het staal van de huisarts vroeg men om alsnog een HPV-zelftest uit te voeren. Deze 'cross-test' verhoogde de **power** om non-inferioriteit in sensitiviteit tussen initiële HPV-zelftest en HPV-test door de huisarts aan te tonen. Idealiter had men in dit diagnostisch onderzoek ook de HPV-negatieve vrouwen moeten opvolgen, maar omdat men hiervoor bij HPV-negatieve vrouwen een lage participatiegraad verwachtte, werd daar niet voor gekozen. In de praktijk worden normale stalen in het kader van screening uiteraard ook niet verder onderzocht. Bovendien verwachtte men weinig vals-negatieven en bleek de HPV-crosstest slechts in zeldzame gevallen tegenstrijdig te zijn.

Op alle uitstrijkjes voerde men een cytologisch onderzoek uit. In overeenstemming met de Nederlandse richtlijnen vroeg men aan vrouwen met een positieve cytologie om na 6 maanden een nieuwe cytologie uit te voeren. Vrouwen met een abnormale cytologie op het initiële uitstrijkje of het uitstrijkje na 6 maanden verwees men door voor colposcopie. Na een mediane follow-up van 20 maanden (IQR 17-22) kon men geen significante verschillen in de accuraatheid voor de detectie van CIN2+-letsels vaststellen tussen de 'zelftest-groep' en de 'huisarts-groep' (relatieve sensitiviteit 0,96 (met 95% BI van 0,90 tot 1,03) en relatieve specificiteit 1,00 (met 95% BI van 0,99 tot 1,01)). Ook voor CIN3+-letsels was de accuraatheid zeer gelijkaardig (relatieve sensitiviteit 0,99 (met 95% BI van 0,91 tot 1,08) en relatieve specificiteit 1,00 (met 95% BI van 0,99 tot 1,01)). Rekening houdend met een non-

inferioriteitsdrempel (7) van 90%, bij consensus voor nieuwe HPV-testen vastgelegd (8), is hierbij de non-inferioriteit van de HPV-zelftest aangetoond.

Naast goede testeigenschappen zijn er natuurlijk nog andere, hier niet bestudeerde, voorwaarden belangrijk voor de succesvolle implementatie van de HPV-zelftest. De test moet acceptabel zijn voor de doelgroep (dat werd al in verschillende studies aangetoond) maar mensen met een afwijkende (HPV-positieve) zelftest moeten ook te overtuigen zijn om vervolgonderzoek, o.a. een uitstrijkje, te ondergaan. De bereidheid daartoe was groot binnen dit onderzoek, maar onderzoek in andere landen, zoals Frankrijk en Zweden (9,10), toonde een minder goede compliantie.

## Besluit

Deze correct uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat een primaire HPV-test afgenomen door de patiënt niet inferieur is aan een primaire HPV-test afgenomen door de arts om hooggradige voorstadia van baarmoederhalskanker op te sporen.

## Voor de praktijk

De Europese en WHO richtlijnen bevelen aan om bij vrouwen tussen 25 en 64 jaar om de 3 tot 5 jaar een Pap-test voor screening van baarmoederhalskanker uit te voeren (1). Sinds 2009 wordt de test in België enkel driejaarlijks terugbetaald. De evidentie neemt echter toe om de HPV-test als eerste screeningtest voor baarmoederhalskanker voor te stellen bij vrouwen vanaf 30 jaar (1-3). Bij een positieve HPV-test zou dan een triagetest met cytologie moeten gebeuren. Alleen bij cytologische afwijkingen (ASCUS+) worden vrouwen doorverwezen voor verdere diagnostiek. Als de triagetest normaal is, moet na 6 maanden een nieuwe cytologietest uitgevoerd worden. Vrouwen met een positieve HPV-test en twee negatieve triagetesten moet men elk jaar een nieuwe HPV-test aanbieden tot het resultaat opnieuw negatief is (1). Wegens het hoge aantal vals-positieve HPV-testen raadt men aan om vrouwen jonger dan 30 verder primair te screenen met cytologie, weliswaar gevolgd door een triage met de HPV-test. Het gebruik van de HPV-test kan het screeningsinterval (zowel bij vrouwen jonger als ouder dan 30 jaar) immers verlengen tot 5 jaar (11-14). De HPV-test wordt vandaag alleen gebruikt en terugbetaald als opvolgtest bij vrouwen met een afwijkend resultaat na de Pap-test. Net zoals bij de Pap-test gebeurt een HPV-test eveneens op een uitstrijkje van de baarmoederhals. Uit de hoger beschreven studie blijkt dat de HPV-zelftest een valide test is, die gebruikt kan worden als alternatieve screeningstool in het kader van primaire HPV-screening. Een goede implementatie- en communicatiestrategie zal echter nodig zijn om screening door zelftesting te doen slagen.

**Referenties:** zie website